

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau International



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/20</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/32097</b>
		(43) Date de publication internationale: 17 octobre 1996 (17.10.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00574  
(22) Date de dépôt international: 15 avril 1996 (15.04.96)  
(30) Données relatives à la priorité:  
95/04520 14 avril 1995 (14.04.95) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PHARMA  
PASS [FR/FR]; Rue Tobias-Stimmer, F-67400 Illkirch Graf-  
fenstaden (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SETH, Pawan [IN/FR];  
2, rue de l'Aubépine, F-67000 Strasbourg (FR). STAMM,  
André [FR/FR]; 33a, rue des Olives, F-67870 Griesheim  
(FR).

(74) Mandataires: POCHART, François etc.; Cabinet Hirsch, 34,  
rue de Bassano, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA,  
CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP,  
KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,  
SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet  
ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT,  
BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: SOLID COMPOSITIONS CONTAINING POLYETHYLENEOXIDE AND A NON-AMORPHOUS ACTIVE PRINCIPLE

(54) Titre: COMPOSITIONS SOLIDES CONTENANT DU POLYETHYLENEOXYDE ET UN PRINCIPE ACTIF NON AMORPHE

(57) Abstract

A solid composition containing a non-amorphous active principle combined with polyethyleneoxide and conventional additives but no basic components. Such compositions may be used as pharmaceutical compositions. A method for preparing said compositions is also disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet une composition solide comprenant un principe actif qui n'est pas sous forme amorphe, en association avec du polyéthylèneoxyde et des additifs classiques, à l'exclusion de composants basiques. Les présentes compositions sont appropriées comme compositions pharmaceutiques. L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation de ces compositions.

BEST AVAILABLE COPY

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5 COMPOSITIONS SOLIDES CONTENANT DU POLYETHYLENEOXYDE ET UN PRINCIPE ACTIF NON AMORPHE

10 La présente invention a pour objet de nouvelles compositions solides, notamment pharmaceutiques, contenant du polyéthylèneoxyde et un principe actif, ainsi que leur procédé de préparation.

15 Certains médicaments doivent être formulés sous des formes de dosage dites "retard", ou à libération prolongée.

Par ailleurs, on connaît le polyéthylèneoxyde, désigné ci-après PEO, comme un composant de comprimé destiné à une administration par voie orale. Ce composé est commercialisé par la société Union Carbide Corp. sous la dénomination 20 Polyox®. L'utilisation de PEO pour la formulation de médicaments a par ailleurs fait l'objet de nombreux brevets.

EP-A-0 277 092, au nom de Ciba-Geigy, a pour objet une composition comprenant une enveloppe en un matériau poreux à 25 l'eau mais non aux substances actives, enveloppant un noyau constitué d'un mélange d'une substance faiblement soluble dans l'eau, et d'un matériau hydrophile gonflant, ledit matériau consistant en un mélange de PEO et d'un polymère vinylpyrrolidone/vinylacétate. La composition objet de ce brevet est un exemple des compositions actuelles où un noyau 30 qui s'expande dans l'eau est entouré d'un matériau poreux à l'eau, la libération du principe actif étant retardée du fait du temps nécessaire pour l'expansion du noyau et la diffusion au travers de l'enrobage, suite à la pénétration de l'eau.

35 L'abrégé des brevets US-P-4 404 183 et US-P-4 343 789 décrit deux modes de réalisation d'une composition à libération prolongée. Selon le premier mode de réalisation, la composition contient du PEO, le principe actif sous forme amorphe, et un composant basique. Selon le second mode de

réalisation, le principe actif est la nicardipine sous forme amorphe, le composé basique pouvant être omis.

En fait, les compositions selon l'art antérieur sont complexes, nécessitent des principes actifs spécifiques ou sous une forme spécifique. Par ailleurs, les résultats atteints ne sont pas très bons.

La présente invention fournit une composition simple, ayant vocation à s'appliquer à une multitude de principes actifs, et qui fournit un effet retard remarquable.

10 Ainsi, l'invention a pour objet une composition solide comprenant, en poids sur la base du poids total de la composition:

(a) de 1 à 70 % d'un principe actif qui n'est pas sous forme amorphe;

15 (b) de 10 à 95 % de polyéthylèneoxyde;

(c) la balance étant constituée d'additifs classiques, à l'exclusion de composants basiques.

Le terme "composition solide" signifie que la composition est sous forme de comprimé ou de mini-comprimés, ceux-ci pouvant à leur tour être placés dans une gélule, par exemple classiquement en gélatine dure.

Le terme "principe actif" doit être compris dans son sens commun, et recouvre de façon générale les médicaments pour le traitement du corps humain ou animal, ainsi qu'une association d'un ou plusieurs de ces médicaments. Des substances actives tant hydrophiles que lipophiles sont envisageables.

Le terme "qui n'est pas sous forme amorphe" doit être compris selon l'acceptation classique du terme amorphe. Différentes sources donnent la définition de ce terme "amorphe", signifiant non-cristallin, dépourvu de structure en réseau caractéristique de la cristallinité. Les références auxquelles renvoie la présent demande et donnant une définition du terme amorphe (ou de son contraire) sont de façon non-limitative: Hawley's, Condensed Chemical Dictionary, 12th Edition, p. 71; Handbook of Chemistry and Physics, 65th Edition, F-67; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 1970, pp. 253-255; Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th Edition, p. 182; General

Chemistry, 1992, pp. 314-315; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol I, pp. 12-13.

Le terme "à l'exclusion de composés basiques" doit être compris comme excluant la présence d'un composé ou d'un  
5 groupe de composés qui confèrent un caractère basique à la composition, à savoir un pH supérieur à 7, lorsque la composition est diluée dans de l'eau à raison de 10g par litre d'eau. En particulier, ce terme entend exclure la présence d'un ou plusieurs composant(s) basique(s) tel(s)  
10 que décrit(s) colonne 1, lignes 38 à 62 du brevet US-P-4 404 183, si aucun composé acide ne vient contrebalancer l'effet dudit composé basique, ou si ce composé basique est présent en une quantité relativement importante.

Selon un mode de réalisation, la composition selon  
15 l'invention comprend:  
(a) de 5 à 45 % de principe actif;  
(b) de 25 à 70 % de polyéthylèneoxyde;  
(c) la balance étant constituée d'additifs classiques, à l'exclusion de composants basiques.

20 Selon un mode de réalisation, dans la composition selon l'invention, le principe actif est un principe actif hydrophile ou lipophile, avantageusement hydrophile.

Selon un autre mode de réalisation, dans la composition selon l'invention, le principe actif est choisi dans le  
25 groupe consistant en acyclovir, nifédipine, nicardipine, captopril, vérapamil, diltiazem, oxybutynine, valacyclovir, glipizide, felodipine, isosorbide, carbidopa, levodopa, pentoxiphylline, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

30 Selon une variante, dans la composition selon l'invention le polyéthylèneoxyde présente un poids moléculaire qui varie de 50 000 à 8 000 000, de préférence de 100 000 à 3 000 000. Le poids moléculaire souhaité pour le PEO peut être obtenu par mélange de PEO de divers poids  
35 moléculaires disponibles dans le commerce.

Selon une autre variante, dans la composition selon l'invention, la balance constituée d'additifs classiques comprend de la cellulose microcristalline, du lactose, de l'acide ascorbique, des pigments, des plastifiants, des

lubrifiants et autres. Bien entendu, d'autres additifs classiques connus de l'homme de l'art peuvent être utilisés.

Selon un mode de réalisation de l'invention, dans la composition, la balance constituée d'additifs classiques  
5 comprend du stéarate de magnésium et/ou du béhénate de glycérol et/ou du sodium stéaryl fumarate, utilisé à titre de lubrifiant permettant une meilleure compression de la composition en des comprimés par exemple.

Selon une variante de l'invention, la composition est de  
10 plus enrobée. Cet enrobage ou revêtement est utilisé à des fins d'amélioration d'apparence pour faciliter l'acceptation par le patient, ou de stabilité dimensionnelle du comprimé. L'enrobage peut aussi être un enrobage entérique classique. L'enrobage est obtenu par tout procédé classique, avec des  
15 ingrédients classiques. Le revêtement peut par exemple être obtenu à l'aide d'un film à dissolution rapide. Il convient de noter que l'enrobage selon la présente invention est fondamentalement distinct du revêtement selon la demande de brevet EP-A-0 277 092, puisqu'on ne retrouve pas dans  
20 l'invention cette dichotomie (noyau expansif à l'eau)/ (revêtement poreux à l'eau), et que de plus l'enrobage selon l'invention se dissout et/ou se désintègre, alors que l'enrobage selon la demande de brevet EP-A-0 277 092 ne se dissout pas.

25 Les présentes compositions solides sont appropriées pour l'administration de médicaments. Ainsi, l'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques en dérivant, ainsi que les compositions pour leur utilisation à titre de médicament.

30 La présente composition peut être obtenue par tout procédé classique connu de l'homme du métier, tel que par exemple la compression directe, après simple mélange des constituants à sec, la granulation humide faisant intervenir un liquide de granulation, la granulation sèche comportant  
35 une phase de densification du mélange à sec.

Cependant on utilise de préférence le procédé comprenant les étapes de :

- (i) mélange à l'état sec pendant une durée suffisante du principe actif, du PEO et éventuellement d'un ou plusieurs additifs;
- (ii) éventuellement ajout du solvant lorsqu'il est utilisé puis mélange pendant une durée suffisante;
- (iii) granulation par passage au travers d'un tamis approprié;
- (iv) séchage des granulés ainsi formés pendant une durée suffisante;
- (v) éventuellement ajout d'un ou plusieurs additifs, mélange à l'état sec pendant un temps suffisant et passage au travers d'un tamis approprié;
- (vi) éventuellement ajout d'un ou plusieurs additifs et mélange à l'état sec pendant une durée suffisante;
- (vii) compression du mélange obtenu à l'étape précédente en le comprimé recherché; et
- (viii) éventuellement enrobage dudit comprimé.

Le solvant utilisé, lorsqu'il est utilisé, est de préférence un alcool. Ce solvant est éliminé par un séchage ayant lieu à un moment ou un autre du procédé, et ne se retrouve sensiblement pas dans la composition finale.

La sélection des durées de mélange, des appareils, des tamis et autres conditions opératoires entre dans le champ de compétences de l'homme du métier.

L'invention est maintenant décrite plus en détails par la description qui suit, en référence à la figure 1 unique qui donne la dissolution in vitro en % de libération du principe actif en fonction du temps pour les compositions solides des exemples 1 et 2.

Sans vouloir être liée par aucune théorie, la demanderesse pense que le PEO, dans la formulation, forme au contact de l'eau, un hydrogel. Cet hydrogel se dissout plus ou moins rapidement en fonction du poids moléculaire du PEO utilisé. Le choix du poids moléculaire de PEO, en combinaison avec le choix des concentrations pondérales du principe actif, du PEO, et des additifs, permet de contrôler la libération du principe actif.

Par ailleurs, la présente composition présente des résultats particulièrement surprenants. Dans une matrice hydrophile, lorsque la concentration en principe actif hydrophile augmente, on s'attend à ce que la vitesse de libération du principe actif augmente. La présente composition présente l'effet inverse, dans le cas par exemple de l'Acyclovir comme principe actif. Ceci apparaît clairement de la figure 1, qui donne la dissolution in vitro des compositions des exemples 1 et 2. La composition de l'exemple 1 contient une concentration inférieure en principe actif (200 mg de médicament dans un comprimé de 905 mg) et montre une libération in vitro plus rapide que la composition de l'exemple 2 qui contient une concentration supérieure en principe actif (400 mg de médicament dans un comprimé de 905 mg). Ce résultat est particulièrement surprenant.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif de l'invention et ne doivent pas être considérés comme limitatifs de la portée de celle-ci. Dans les exemples, on indique entre parenthèses la quantité de solvant utilisée, étant entendu que ce solvant ne se retrouve sensiblement pas dans la composition finale.

**Exemple 1:**

On prépare la composition suivante:

25	Acyclovir	200.0 mg
	PEO (PM = 100 000)	700.0 mg
	Stéarate de magnésium	5.0 mg
	Alcool industriel	(260.0 mg)

On pèse et on ajoute l'Acyclovir et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats. On les fait passer au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine Frogerais MR 15.



**Exemple 2:**

On prépare la composition suivante:

	Acyclovir	400.0 mg
	PEO (PM = 100 000)	500.0 mg
5	Stéarate de magnésium	5.0 mg
	Alcool industriel	(260.0 mg)

- On pèse et on ajoute l'Acyclovir et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 10 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats. On les fait passer au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à 15 compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

**Exemple 3:**

On prépare la composition suivante:

	Nifédipine	60.0 mg
20	Cellulose microcristalline	100.0 mg
	PEO (PM = 3 000 000)	336.0 mg
	Dioxyde de silicium colloïdal	2.5 mg
	Stéarate de magnésium	2.5 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)

- 25 On pèse et on ajoute la nifédipine, la cellulose microcristalline (disponible chez FMC sous le nom d'Avicel PH 101) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au 30 travers d'un tamis d'une dimension de 1,8 mm. On sèche les granulats. On pèse et on ajoute le dioxyde de silicium colloïdal (disponible chez Degussa sous le nom d'Aérosil 200), on mélange à l'état sec pendant 5 mn, et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,6 mm. On 35 pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

**Exemple 4:**

On prépare la composition suivante:

Noyau.

	Nifédipine	60.0 mg
5	Cellulose microcristalline	100.0 mg
	PEO (PM = 3 000 000)	336.0 mg
	Dioxyde de silicium colloïdal	2.5 mg
	Stéarate de magnésium	2.5 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)
10	Revêtement.	
	Oxyde de fer	2.0 mg
	Dioxyde de titane	1.0 mg
	Méthylcellulose	12.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)

- 15 On pèse et on ajoute la nifédipine, la cellulose microcristalline (disponible chez FMC sous le nom d'Avicel PH 101) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au
- 20 travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats. On pèse et on ajoute le dioxyde de silicium colloïdal (disponible chez Degussa sous le nom d'Aérosil 200), on mélange à l'état sec pendant 10 mn, et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On
- 25 pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

- 30 On dissout ensuite la méthylcellulose (disponible chez Colorcon sous le nom de Methocel) dans l'alcool. On ajoute l'oxyde de fer et le dioxyde de titane dans la solution et on homogénéise dans un appareil Ultra Turrax pendant 10 mn. Les comprimés sont revêtus par pulvérisation de cette suspension dans un appareil d'enrobage à "perforated pan" de
- 35 type "Glatt coater".

**Exemple 5:**

On prépare la composition suivante:

Noyau.

	Nicardipine HCl	60.0 mg
5	Cellulose microcristalline	77.0 mg
	PEO (PM = 2 000 000)	270.0 mg
	Stéarate de magnésium	3.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)
	Revêtement.	
10	Oxyde de fer	2.0 mg
	Dioxyde de titane	1.0 mg
	Méthylcellulose	12.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)

On pèse et on ajoute la nicardipine.HCl, la cellulose microcristalline (Avicel PH 101) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

On dissout ensuite la méthylcellulose (Methocel) dans l'alcool. On ajoute l'oxyde de fer et le dioxyde de titane dans la solution et on homogénéise dans un appareil Ultra Turrax pendant 10 mn. Les comprimés sont revêtus par pulvérisation de cette suspension dans un appareil d'enrobage de type "Glatt coater".

**Exemple 6:**

On prépare la composition suivante:

Noyau.

	Captopril	50.0 mg
	Cellulose microcristalline	100.0 mg
35	PEO (PM = 2 500 000)	300.0 mg
	Acide ascorbique (poudre)	100.0 mg
	Stéarate de magnésium	3.0 mg

Revêtement.

Dioxyde de titane	1.0 mg
Méthylcellulose	10.0 mg
Alcool industriel	(150.0 mg)

- 5 On pèse et on ajoute le captopril, la cellulose microcristalline (Avicel 200), l'acide ascorbique et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On passe au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à
- 10 l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

- On dissout ensuite la méthylcellulose (Methocel) dans l'alcool. On ajoute le dioxyde de titane dans la solution et
- 15 on homogénéise dans un appareil Ultra Turrax pendant 10 mn. Les comprimés sont revêtus par pulvérisation de cette suspension dans un appareil d'enrobage de type "Glatt coater".

**Exemple 7:**

- 20 On prépare la composition suivante:
- |                       |          |
|-----------------------|----------|
| Vérapamil.HCl         | 240.0 mg |
| Lactose               | 100.0 mg |
| PEO (PM = 1 000 000)  | 200.0 mg |
| Stéarate de magnésium | 5.0 mg   |
- 25 Alcool industriel (200.0 mg)

- On pèse et on ajoute le vérapamil.HCl, le lactose (disponible chez HMS sous la référence 80 mesh) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée
- 30 de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par
- 35 compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

**Exemple 8:**

On prépare la composition suivante:

	Diltiazem HCl	180.0 mg
	Lactose	100.0 mg
5	PEO (PM = 1 500 000)	160.0 mg
	Stéarate de magnésium	3.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)

- On pèse et on ajoute le diltiazem.HCl, le lactose (HMS, 80 mesh) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

**Exemple 9:**

On prépare la composition suivante:

20	Oxybutynine.HCl	15.0 mg
	Cellulose microcristalline	75.0 mg
	PEO (PM = 1 000 000)	120.0 mg
	Dioxyde de silicium colloïdal	1.5 mg
	Stéarate de magnésium	1.5 mg
25	Alcool industriel	(110.0 mg)

- On pèse et on ajoute l'oxybutynine.HCl, la cellulose microcristalline (Avicel PH 101) et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats. On pèse et on ajoute le dioxyde de silicium colloïdal (Aérosil 200), on mélange à l'état sec pendant 10 mn, et on passe au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine rotative de type Frogerais MR 15.

**Exemple 10:**

On prépare la composition suivante:

Noyau.

	Nifédipine	60.0 mg
5	Cellulose microcristalline	100.0 mg
	PEO (PM = 3 000 000)	336.0 mg
	Dioxyde de silicium colloïdal	2.5 mg
	Stéarate de magnésium	2.5 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)
10	Revêtement 1.	
	Copolymère Ammonio Methacrylate Type A	160.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	eau	30.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)
15	Revêtement 2.	
	Oxyde de fer	2.0 mg
	Dioxyde de titane	1.0 mg
	Méthylcellulose	12.0 mg
	Alcool industriel	(150.0 mg)
20	Le procédé de préparation du noyau est identique à celui de l'exemple 4.	

Le procédé de préparation du revêtement 1 est le suivant. On pèse et on dissout l'hydroxypropylméthylcellulose dans le mélange eau/alcool. On pèse et on ajoute le copolymère amminio méthacrylate (USP XXIII, 12,5% de solide, disponible sous le nom de Eudragit RL chez Rohm Pharma, Allemagne) et on mélange. Le revêtement est effectué dans un dispositif de type "Glatt coater".

Le procédé de préparation du revêtement 2 et le revêtement du comprimé obtenu à l'étape précédente sont identiques à ceux de l'exemple 4.

**Exemple 11:**

On prépare la composition suivante:

	Valacyclovir	200.0 mg
35	PEO (PM = 300 000)	700.0 mg
	Stéarate de magnésium	5.0 mg
	Alcool industriel	(260.0 mg)

On pèse et on ajoute le Valacyclovir et le PEO dans un malaxeur. On mélange à l'état sec pendant 5 minutes. On ajoute l'alcool au mélange et on malaxe pendant une durée de 5 mn. On granule par passage au travers d'un tamis d'une dimension de 1,6 mm. On sèche les granulats. On les fait passer au travers d'un tamis d'une dimension de 0,8 mm. On pèse et on ajoute le stéarate de magnésium, et on mélange à l'état sec pendant 2 minutes. Les comprimés sont obtenus par compression dans une machine de type Frogerais MR 15.

10 Suivant le même procédé que dans les exemples précédents, on prépare les compositions suivantes, dans lesquelles le principe actif est sous forme de poudre cristalline.

Exemple 12:

15 On prépare la composition suivante:

Noyau	
Glipizide	10.0 mg
PEO	220.0 mg
Cellulose microcristalline	55.0 mg
20 Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
Lactose	50.0 mg
Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
Revêtement	
Copolymère acide méthacrylique	10.0 mg
25 Polyéthylène glycol	2.0 mg
Talc	2.5 mg
Dioxyde de silicium	4.5 mg

Exemple 13:

On prépare la composition suivante:

30 Noyau	
Glipizide	10.0 mg
PEO	220.0 mg
Cellulose microcristalline	55.0 mg
Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
35 Lactose	50.0 mg
Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg

	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	10.0 mg
	Triéthyl citrate	3.0 mg
	Polyéthylène glycol	1.0 mg
5	Hydroxypropylméthylcellulose	7.0 mg

**Exemple 14:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Glipizide	10.0 mg
10	PEO	220.0 mg
	Cellulose microcristalline	55.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Lactose	50.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
15	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	10.0 mg
	Lactose	10.0 mg
	Dioxyde de silicium	4.0 mg

**Exemple 15:**

20 On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Glipizide	10.0 mg
	PEO	220.0 mg
	Cellulose microcristalline	55.0 mg
25	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Lactose	50.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
	Revêtement	
	Dispersion à 30% de polyacrylate	15.0 mg
30	Dioxyde de silicium	6.0 mg
	Talc	2.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	6.0 mg

**Exemple 16:**

On prépare la composition suivante.



	Noyau	
	Felodipine	10.0 mg
	PEO	220.0 mg
	Cellulose microcristalline	55.0 mg
5	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.5 mg
	Revêtement	
	Copolymère acide méthacrylique	10.0 mg
	Polyéthylène glycol	2.0 mg
10	Talc	2.5 mg
	Dioxyde de silicium	4.5 mg

**Exemple 17:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
15	Felodipine	10.0 mg
	PEO	220.0 mg
	Cellulose microcristalline	55.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.5 mg
20	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	10.0 mg
	Triéthyl citrate	3.0 mg
	Polyéthylène glycol	1.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	7.0 mg

**Exemple 18:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Felodipine	10.0 mg
	PEO	220.0 mg
30	Cellulose microcristalline	55.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.5 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	10.0 mg
35	Lactose	10.0 mg
	Dioxyde de silicium	4.0 mg

**Exemple 19:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Felodipine	10.0 mg
5	PEO	220.0 mg
	Cellulose microcristalline	55.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	20.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.5 mg
	Revêtement	
10	Dispersion à 30% de polyacrylate	15.0 mg
	Dioxyde de silicium	6.0 mg
	Talc	2.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	6.0 mg

**Exemple 20:**

15 On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Isosorbide mononitrate	60.0 mg
	PEO	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	25.0 mg
20	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	5.0 mg
	Glycérol béhénate	1.9 mg
	Revêtement	
	Copolymère acide méthacrylique	10.0 mg
	Polyéthylène glycol	2.0 mg
25	Talc	2.5 mg
	Dioxyde de silicium	4.5 mg

**Exemple 21:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
30	Isosorbide mononitrate	60.0 mg
	PEO	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	25.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	5.0 mg
	Glycérol béhénate	1.9 mg
35	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	5.0 mg
	Triéthyl citrate	1.5 mg
	Polyéthylène glycol	0.5 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	3.5 mg

**Exemple 22:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Isosorbide mononitrate	60.0 mg
5	PEO	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	25.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	5.0 mg
	Glycérol béhénate	1.9 mg
	Revêtement	
10	Copolymère ammonio méthacrylate	5.0 mg
	Lactose	5.0 mg
	Dioxyde de silicium	2.0 mg

**Exemple 23:**

On prépare la composition suivante.

15	Noyau	
	Isosorbide mononitrate	60.0 mg
	PEO	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	25.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	5.0 mg
20	Glycérol béhénate	1.9 mg
	Revêtement	
	Dispersion à 30% de polyacrylate	7.5 mg
	Dioxyde de silicium	3.0 mg
	Talc	3.0 mg
25	Hydroxypropylméthylcellulose	3.0 mg

**Exemple 24:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Carbidopa	25.0 mg
30	Levodopa	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	20.0 mg
	Povidone	4.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	8.0 mg
	PEO	20.0 mg
35	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg

	Revêtement	
	Copolymère acide méthacrylique	5.0 mg
	Polyéthylène glycol	1.0 mg
	Talc	1.25mg
5	Dioxyde de silicium	2.25mg

**Exemple 25:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Carbidopa	25.0 mg
10	Levodopa	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	20.0 mg
	Povidone	4.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	8.0 mg
	PEO	20.0 mg
15	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	5.0 mg
	Triéthyl citrate	1.5 mg
	Polyéthylène glycol	0.5 mg
20	Hydroxypropylméthylcellulose	3.5 mg

**Exemple 26:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Carbidopa	25.0 mg
25	Levodopa	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	20.0 mg
	Povidone	4.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	8.0 mg
	PEO	20.0 mg
30	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	5.0 mg
	Lactose	5.0 mg
	Dioxyde de silicium	2.0 mg

**Exemple 27:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Carbidopa	25.0 mg
	Levodopa	100.0 mg
	Cellulose microcristalline	20.0 mg
5	Povidone	4.0 mg
	Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	8.0 mg
	PEO	20.0 mg
	Sodium stéaryl fumarate	1.7 mg
	Revêtement	
10	Dispersion à 30% de polyacrylate	7.5 mg
	Dioxyde de silicium	3.0 mg
	Talc	1.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	3.0 mg
	<u>Exemple 28:</u>	
15	On prépare la composition suivante.	
	Noyau	
	Pentoxiphylline	400.0 mg
	PEO	150.0 mg
	Povidone	30.0 mg
20	Glycérol béhénate	6.0 mg
	Revêtement	
	Copolymère acide méthacrylique	20.0 mg
	Polyéthylène glycol	4.0 mg
	Talc	5.0 mg
25	Dioxyde de silicium	9.0 mg

Exemple 29:

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Pentoxiphylline	400.0 mg
30	PEO	150.0 mg
	Povidone	30.0 mg
	Glycérol béhénate	6.0 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	20.0 mg
35	Triéthyl citrate	6.0 mg
	Polyéthylène glycol	2.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	14.0 mg

**Exemple 30:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Pentoxiphylline	400.0 mg
5	PEO	150.0 mg
	Povidone	30.0 mg
	Glycérol béhénate	6.0 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	20.0 mg
10	Lactose	20.0 mg
	Dioxyde de silicium	8.0 mg

**Exemple 31:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
15	Pentoxiphylline	400.0 mg
	PEO	150.0 mg
	Povidone	30.0 mg
	Glycérol béhénate	6.0 mg
	Revêtement	
20	Dispersion à 30% de polyacrylate	30.0 mg
	Dioxyde de silicium	12.0 mg
	Talc	4.0 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	12.0 mg

**Exemple 32:**

25 On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Nicardipine	30.0 mg
	PEO	150.0 mg
	Cellulose microcristalline	30.0 mg
30	Povidone	5.0 mg
	Stéarate de magnésium	2.0 mg
	Revêtement	
	Copolymère acide méthacrylique	6.0 mg
	Polyéthylène glycol	1.2 mg
35	Talc	1.5 mg
	Dioxyde de silicium	2.7 mg

**Exemple 33:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Nicardipine	30.0 mg
5	PEO	150.0 mg
	Cellulose microcristalline	30.0 mg
	Povidone	5.0 mg
	Stéarate de magnésium	2.0 mg
	Revêtement	
10	Copolymère ammonio méthacrylate	6.0 mg
	Triéthyl citrate	1.8 mg
	Polyéthylène glycol	0.6 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	4.2 mg

**Exemple 34:**

15 On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Nicardipine	30.0 mg
	PEO	150.0 mg
	Cellulose microcristalline	30.0 mg
20	Povidone	5.0 mg
	Stéarate de magnésium	2.0 mg
	Revêtement	
	Copolymère ammonio méthacrylate	6.0 mg
	Lactose	6.0 mg
25	Dioxyde de silicium	2.4 mg

**Exemple 35:**

On prépare la composition suivante.

	Noyau	
	Nicardipine	30.0 mg
30	PEO	150.0 mg
	Cellulose microcristalline	30.0 mg
	Povidone	5.0 mg
	Stéarate de magnésium	2.0 mg
	Revêtement	
35	Dispersion à 30% de polyacrylate	9.0 mg
	Dioxyde de silicium	3.6 mg
	Talc	1.2 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose	3.6 mg

## REVENDICATIONS

1. Composition solide comprenant, en poids sur la base du  
5 poids total de la composition:
  - (a) de 1 à 70 % d'un principe actif qui n'est pas sous forme amorphe;
  - (b) de 10 à 95 % de polyéthylèneoxyde;
  - (c) la balance étant constituée d'additifs classiques, à  
10 l'exclusion de composants basiques.
2. Composition selon la revendication 1, comprenant:
  - (a) de 5 à 45 % de principe actif;
  - (b) de 25 à 70 % de polyéthylèneoxyde;
  - 15 (c) la balance étant constituée d'additifs classiques, à l'exclusion de composants basiques.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle  
20 le principe actif est un principe actif hydrophile ou lipophile.
4. Composition selon la revendication 3, dans laquelle le principe actif est un principe actif hydrophile.
- 25 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est l'acyclovir ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à  
30 4, dans laquelle le principe actif est la nifédipine ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à  
35 4, dans laquelle le principe actif est la nicardipine ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le captopril ou un sel pharmaceutiquement acceptable.



9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le vérapamil ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 5
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le diltiazem ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 10
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est l'oxybutynine ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le valacyclovir ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 15
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le glipizide ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 20
14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est la felodipine ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 25
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est l'isosorbide ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 30
16. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le carbidopa ou un sel pharmaceutiquement acceptable.
- 35
17. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est le levodopa ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le principe actif est la pentoxiphylline ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

5

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, dans laquelle le polyéthylèneoxyde présente un poids moléculaire qui varie de 50 000 à 8 000 000, de préférence de 100 000 à 3 000 000.

10

20. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans laquelle la balance constituée d'additifs classiques comprend de la cellulose microcristalline, du lactose, des pigments, des plastifiants, des lubrifiants, et

15

21. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle la balance constituée d'additifs classiques comprend du stéarate de magnésium et/ou du béhénate de glycérol et/ou du sodium stéaryl fumarate.

20

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, qui est de plus enrobée.

25

23. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, qui est une composition pharmaceutique.

24. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, pour son utilisation à titre de médicament.

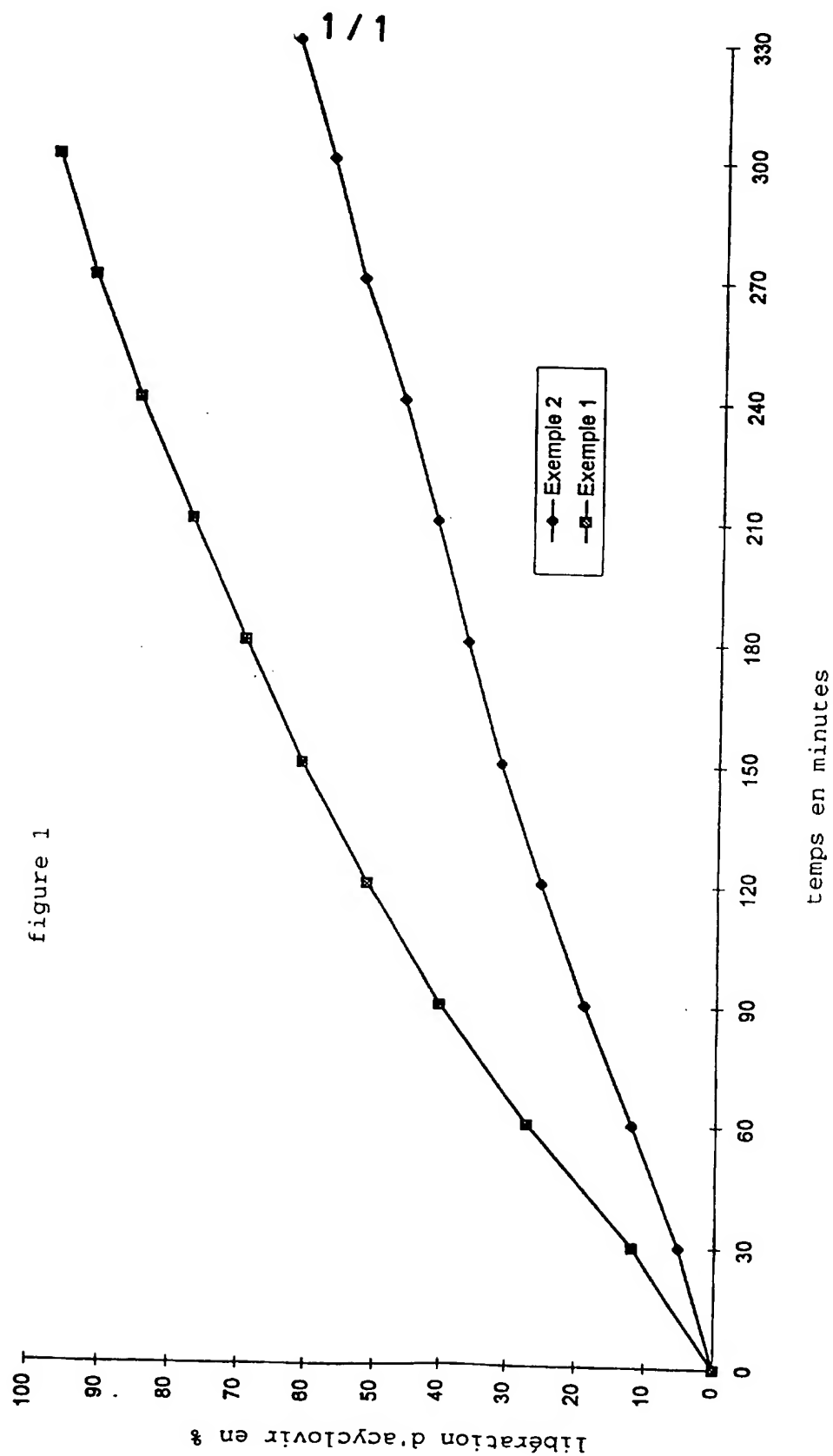
30

25. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, comprenant les étapes de :

- (i) mélange à l'état sec pendant une durée suffisante du principe actif, du polyéthylèneoxyde et éventuellement d'un ou plusieurs additifs;
- (ii) éventuellement ajout du solvant lorsqu'il est utilisé puis mélange pendant une durée suffisante;

35

- (iii) granulation par passage au travers d'un tamis approprié;
  - (iv) séchage des granulés ainsi formés pendant une durée  
5 suffisante;
  - (v) éventuellement ajout d'un ou plusieurs additifs, mélange à l'état sec pendant un temps suffisant et passage au travers d'un tamis approprié;
  - (vi) éventuellement ajout d'un ou plusieurs additifs et  
10 mélange à l'état sec pendant une durée suffisante;
  - (vii) compression du mélange obtenu à l'étape précédente en le comprimé recherché; et
  - (viii) éventuellement enrobage dudit comprimé.
- 15 26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel le solvant utilisé, lorsqu'un tel solvant est utilisé, est un alcool.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/00574

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,5 273 758 (ALAN E. ROYCE) 28 December 1993	1-4, 19-21, 23,24
Y	see claims 1-5 see column 3, line 50 - line 56 see column 4, line 5 - line 8 see column 4, line 58 - line 67 see example 1 ---	9
X	BIOMATERIALS, vol. 14, no. 2, 1993, GUILDFORD, SURREY, GB, pages 83-90, XP000335514 A. APICELLA; ET AL.: "Poly(ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release" see the whole document ---	1-4, 19-21, 23,24

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 1996

Date of mailing of the international search report

05.07.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. ional tion No  
PCT/FR 00574

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 232 877 (ZETACHRON INC.) 19 August 1987 see page 6; example 5 -----	9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/00574

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5273758	28-12-93	NONE	
EP-A-232877	19-08-87	US-A- 4764378	16-08-88
		CA-A- 1302261	02-06-92
		DE-A- 3774144	05-12-91
		JP-A- 62265235	18-11-87

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la demande internationale No  
PCT/FR 93/00574

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US,A,5 273 758 (ALAN E. ROYCE) 28 Décembre 1993	1-4, 19-21, 23,24
Y	voir revendications 1-5 voir colonne 3, ligne 50 - ligne 56 voir colonne 4, ligne 5 - ligne 8 voir colonne 4, ligne 58 - ligne 67 voir exemple 1	9
X	--- BIOMATERIALS, vol. 14, no. 2, 1993, GUILDFORD, SURREY, GB, pages 83-90, XP000335514 A. APICELLA; ET AL.: "Poly(ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release" voir le document en entier ---	1-4, 19-21, 23,24

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Juin 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05.07.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No  
PCT/FR 96/00574

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 232 877 (ZETACHRON INC.) 19 Août 1987 voir page 6; exemple 5 -----	9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Inventeur No  
PCT/FR 00574

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5273758	28-12-93	AUCUN	
EP-A-232877	19-08-87	US-A- 4764378	16-08-88
		CA-A- 1302261	02-06-92
		DE-A- 3774144	05-12-91
		JP-A- 62265235	18-11-87

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**